

15

ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER
ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE
PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

E. ABDERHALDEN-HALLE, G. v. BERGMANN-BERLIN, A. BIEDL-PRAG,
TH. BRUGSCH-HALLE A. S., E. ENDERLEN-HEIDELBERG, H. EPPINGER-
FREIBURG I. BR., H. v. HABERER-DÜSSELDORF, H. E. HERING-KÖLN,
W. HIS-BERLIN, F. KRAUS-BERLIN, O. LUBARSCH-BERLIN, C. v. NOORDEN-
FRANKFURT A. M., E. PAYR-LEIPZIG, C. PIRQUET †-WIEN, J. POHL-HAM-
BURG-WANDSBEEK, F. SAUERBRUCH-BERLIN, A. SCHITTENHELM-KIEL,
W. STRAUB-MÜNCHEN, H. STRAUB-GÖTTINGEN, W. TRENDLENBURG-
BERLIN, P. UHLENHUTH-FREIBURG I. BR., F. VOLHARD-FRANKFURT A. M.

REDIGIERT VON

F. KRAUS C. PIRQUET † A. SCHITTENHELM
W. TRENDLENBURG

Sonderdruck aus Band 66. 5. u. 6. Heft

W. Horsley Gantt und A. W. Ponomarew:

Über den Mechanismus der Verbreitung
des Tollwutvirus (Virus fixe) im Organismus.



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1929

Die Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin erscheint zwanglos, in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden von 40 bis 50 Bogen Umfang vereinigt werden.

Die einlaufenden, zum Abdruck angenommenen Arbeiten gelangen, mit dem Datum des Einganges versehen und der Reihe nach, so schnell wie irgend möglich zur Veröffentlichung. Zum Verständnis der Arbeiten wichtige Abbildungen können beigegeben werden, doch muß deren Zahl auf das unbedingt Notwendige beschränkt werden.

Das Honorar beträgt M. 40.— für den 16seitigen Druckbogen. An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplarzah! hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse ersucht, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen.

Manuskriptsendungen werden bis auf weiteres erbeten an:

Herrn Professor Dr. A. Schittenhelm, Kiel, Klaus Groth-Platz 3,
Herrn Prof. Dr. W. Trendelenburg, Berlin N 4, Physiolog. Institut, Hessische Str. 3-4
oder an einen der übrigen Herren Herausgeber.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Fernsprecher: Sammel-Nr. Kurfürst, 6050 und 6326. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin.
Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dp.-Kasse C.

Aufnahmebedingungen:

1. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Sie darf noch nicht — ganz oder teilweise — in einer der vier Weltsprachen veröffentlicht sein. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können höchstens in kürzester Form Aufnahme finden. Vorläufige Mitteilungen sind unerwünscht. Polemiken sind auf Richtigstellung des Tatbestandes zu beschränken. Aufsätze rein spekulativen Inhalts werden nur ausnahmsweise dann aufgenommen, wenn sie geeignet sind, die Experimentalforschung anzuregen.
2. Die **Darstellung** muß kurz und in fehlerfreiem Deutsch gehalten sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Es genügt in der Regel, wenn durch wenige Sätze die behandelte Fragestellung klargelegt und durch einige Literaturnachweise der Anschluß an frühere Untersuchungen hergestellt wird.
Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methode nur dann Wert, wenn die Methodik wesentlich Neues enthält.
3. Mit der Beigabe von **Abbildungen** ist so sparsam wie möglich zu verfahren. Nach Möglichkeit sollten sich die Vorlagen, die in reproduktionsfähigem Zustand einzuliefern sind, für Strichätzung eignen. Die Vorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Die Unterschriften zu den Abbildungen sind nicht auf den Vorlagen anzubringen, sondern dem Text auf besonderen Blättern beizufügen.
4. Jeder Arbeit ist am Schluß eine kurze **Zusammenfassung** der wesentlichsten Ergebnisse anzufügen. Sie soll den Raum einer Druckseite im allgemeinen nicht überschreiten.
5. Bei der Einsendung des Manuskriptes ist vom Autor anzugeben, ob der Inhalt der Arbeit schon an anderer Stelle mitgeteilt oder ob das Manuskript bereits einer anderen Zeitschrift zum Abdruck angeboten wurde. Fehlt die Erklärung, so geht dem Autor ein Fragebogen zu.
6. **Literaturangaben** sind bei Zeitschriftenaufsätzen mit Titel, Angabe von Band, Seite und Jahreszahl, bei Büchern mit Titel, Verlagsort und Jahreszahl anzugeben.
7. **Methodisches, Nebensächliches und Protokolle** sind vom Autor für Kleindruck anzumerken.
8. **Doppeltitel** von Arbeiten, insbesondere solche, bei denen im Obertitel ein anderer Autorsname genannt ist als im Untertitel, sind aus bibliographischen Gründen tunlichst zu vermeiden.
9. Das Institut, aus dem die Arbeit hervorgegangen ist, ist über dem Titel anzugeben.

Inhaltsverzeichnis siehe 3. Umschlagseite.

(Aus der Abteilung für experimentelle Neuropathologie des staatlichen Instituts
für experimentelle Medizin in Leningrad [Vorstand: Dr. *A. D. Speransky*].)

Über den Mechanismus der Verbreitung des Tollwutvirus (*Virus fixe*) im Organismus.

Von

W. Horsley Gantt und A. W. Ponomarew.

(Eingegangen am 6. April 1929.)

Das Tollwutvirus kann aus der Infektionsstelle einerseits in die Lymphe oder das Blut eindringen, andererseits in die peripheren Nerven. Auf welcher dieser beiden Bahnen erreicht es das zentrale Nervensystem? Nur wenige Forscher sind der Meinung, daß der Strom der Lymphe und des Blutes dasjenige Transportmittel ist, welches das Virus von der Eindringungsstelle aus zum Gehirn oder zum Rückenmark trägt. So mißt *I. Koch*¹ der lymphohämatogenen Bahn bei der primären Infektion eine große Bedeutung bei. Er beruft sich auf die Arbeiten von *Schüder*² und seine eigenen, in denen es gelang, bereits am 2.—3. Tage nach intramuskulärer Impfung mit Tollwut pathologisch-histologische Veränderungen im Rückenmark zu entdecken. Die überwiegende Mehrzahl der Verfasser bestreitet die Rolle der lympho-hämatogenen Bahn in der Pathogenese der Tollwut. Im Blut kranker Tiere wird das Virus sehr selten und nur in sehr geringen Mengen gefunden. *Kraus* und *Fukuhara*³ konnten im Blut von Kaninchen, welche nach subcutaner Impfung mit Virus Fermi an Tollwut erkrankt waren, das Virus nicht entdecken, obgleich zur Untersuchung 10 ccm dieses Blutes genommen worden waren. *Pasteur*, *Helman*⁴, *Bombici*⁵ und *Calabrese* retteten die Tiere vor Tollwuterkrankung durch Entfernung der infizierten Organe in verschiedenen Terminen nach der Infektion (von 15 Minuten bis zu 24 Stunden). In dieser Zeit mußte das Virus von seiner Eindringungsstelle aus bereits in den Lymph- und Blutstrom geraten sein. Eine Reihe von experimentellen Beweisen bekam die nervöse Theorie der

¹ *Koch, I., Lyssa, Kolle-Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorgan. Bd. 8, 1913.*

² *Schüder: Z. Hyg. 42 (1912).*

³ *Kraus und Fukuhara: Z. Immun.forschg 3 (1909).*

⁴ *Helman: Ann. Inst. Pasteur 1889.*

⁵ *Bombici: Zbl. Bakter. 12 (1892).*

Verbreitung des Tollwutvirus in den Versuchen mit Impfung in die Nerven und auch mit Neurektomie vor und nach der Infektion (*Di Vestea*, *Zagari*¹, *Babes*², *Roux*³, *Bardach* u. a.). Tiere, denen der Nerv oberhalb der Injektionsstelle durchschnitten worden war, erkrankten nicht an Tollwut. Nach Durchschneidung des Rückenmarks bei Tieren, die in den N. ischiadicus geimpft worden waren, fehlten Symptome der Affektion der vorderen Extremitäten. *Roux* bewies, daß das Virus durch die Nerven der gebissenen Extremität in das Zentrum dringt und von da aus in die Nerven der entgegengesetzten Seite. *Bertarelli*⁴ durchschnitt bei einem infizierten Hund von einer Seite den Nerv der Speicheldrüse und fand das Virus nur in der anderen Drüse mit unbeschädigtem Nerv. Die angeführten Versuche zusammen mit anderen experimentellen Untersuchungen und klinischen Beobachtungen gestatten die Voraussetzung, daß das Tollwutvirus das zentrale Nervensystem durch die Nerven erreicht.

Was den Mechanismus der Verbreitung des Tollwutvirus in zentripetaler Richtung durch die Nerven betrifft, so muß eingestanden werden, daß er bis jetzt noch unaufgeklärt geblieben ist. In welchen Teilen des Nervenstammes sich das Virus fortbewegt; ob es sich aktiv verbreitet, indem es sich im Nerv vermehrt, oder passiv, infolge der Einwirkung auf dasselbe bestimmter physiologischer Verhältnisse; welche Faktoren die Zufuhr des Virus von der Peripherie zum Gehirn erleichtern — alle diese Fragen bleiben ungelöst. Die Lösung dieses Problems wird gehemmt durch unser ungenügendes Wissen von den Prozessen der Aufsaugung und Ausscheidung im Gebiet des zentralen Nervensystems, von der Richtung der Strömungen von cerebrospinaler Flüssigkeit im Gehirn und der „Lymphe“ in den Nervenstämmen. Diese Fragen lenken die Aufmerksamkeit einer großen Anzahl Forscher auf sich. Sie dienten in letzter Zeit als Gegenstand für experimentelles Studium im Laboratorium von *A. D. Speransky*⁵, der mit der Ausarbeitung einer Theorie der zentripetalen Bewegung von Flüssigkeiten („Lymphe“) in der Mehrzahl der Nervenstämmen beschäftigt ist. Diese Theorie fand ihre experimentelle Begründung in einer Reihe von Arbeiten der Mitarbeiter von *A. D. Speransky*, *Ponomarew*⁶, *Wischnewsky*⁷, *Pigalew*⁸, *Kotljarenko*, *Uljanow* u. a. *Ponomarew* bewies, daß Tetanustoxin, welches in die peripheren Nervenendigungen geraten ist, sich in zentripetaler Richtung fortbewegt und teilweise passiv in den normalen Flüssigkeits-

¹ *Di Vestea et Zagari*: Ann. Inst. Pasteur 1887, 1889.

² *Babes*: Virchows Arch. 110 (1887).

³ *Roux*: Ann. Inst. Pasteur 1888, 1889.

⁴ *Bertarelli*: Zbl. Bakter. 37 (1904).

⁵ *Speransky*: Ann. Inst. Pasteur 41 (1927); 42 (1928).

⁶ *Ponomarew, A. W.*: Z. exper. Med. 61 (1928) u. C. r. Soc. Biol. 97 (1927).

⁷ *Wischnewsky, A. S.*: Z. exper. Med. 61 (1928).

⁸ *Pigalew, I. A.*: Z. exper. Med. 61 (1928).

strom der Nervenspalten miteinbezogen wird. Die Geschwindigkeit dieser Bewegung hängt sowohl von der Höhe des subarachnoidalen Druckes ab, als auch von der Druckhöhe in den Geweben an der Peripherie.

Andere Mitarbeiter des Laboratoriums haben analoge Versuche mit anderen in die Muskeln und in den Nerv eingeführten Stoffen gemacht. Dieselben ergaben, daß verschiedene in den Nerv eingedrungene Stoffe in den Strom seiner Flüssigkeiten mit einbezogen und auf diese Weise dem Gehirn zugetragen werden. Bei allen diesen Versuchen hatten wir es mit *Krystalloiden* und *Kolloiden* zu tun. Sehr interessant war es zu prüfen, wie sich unter denselben Bedingungen das *Tollwutvirus* verhalten würde, welches zu den filtrierbaren Virus gehört und als feinste Aufschwemmung betrachtet werden muß. Zu diesem Zweck haben wir an das Studium der experimentellen Tollwut dieselbe Methodik gewandt, welche uns bereits früher bei den Versuchen mit Tetanus Dienste geleistet hatte. Auf Anregung und unter der Leitung von A. D. Speransky machten wir an Hunden folgende Experimente mit *Virus fixe*.

Als Impfmateriel diente 3—5%ige steril angefertigte Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung eines rabischen Kaninchenhirns (Leningrader Stamm von *Virus fixe*). Mit dieser Emulsion wurden 2 Gruppen von Hunden — je vier Hunde in jeder Gruppe — infiziert. Den Tieren der ersten Gruppe wurde die Emulsion in die Muskeln, denjenigen der zweiten Gruppe unter die Haut eingepfht. Die Hunde der ersten Gruppe erhielten drei Injektionen in die Muskeln der vorderen und hinteren Extremitäten mit Unterbrechungen von 2 Tagen. Jede Impfung betrug 30 ccm 3%iger oder 5%iger Emulsion. Die Hunde der zweiten Gruppe wurden unter die Haut der Extremitäten 3 mal mit Zwischenräumen von 2 Tagen geimpft. Jede Impfung — 30 ccm 3%iger oder 5%iger Emulsion. Somit erhielten alle 8 Hunde in denselben Terminen eine und dieselbe Quantität Virus mit dem Unterschied, daß den Hunden der ersten Gruppe das Virus intramuskulär, denjenigen der zweiten Gruppe subcutan eingeführt wurde. Darauf wurde von 4 Hunden zweien sofort nach der Impfung mittels Suboccipitaleinstich cerebrospinale Flüssigkeit entnommen (4—8 ccm). Ebenso wurde bei zwei Hunden von den 4 subcutan infizierten die Injektion des Virus von Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit (4—8 ccm) begleitet.

Infolgedessen erkrankte von den vier Hunden der ersten Gruppe (intramuskulär geimpft) am 13. Tage nach Beginn des Versuchs ein Hund, dem cerebrospinale Flüssigkeit abgezapft worden war, an Tollwut und ging am 16. Tage zugrunde. (Zwei Kaninchen, die subdural mit dem Gehirn dieses Hundes geimpft wurden, erkrankten an Passage-tollwut.) Ein anderer Hund, der intramuskulär geimpft worden war mit nachfolgender Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit, erkrankte nicht an Tollwut. Alle Tiere, die das Virus intramuskulär erhalten hatten, ohne Abzapfung von Liquor, blieben gesund, ebenso wie alle Tiere, die subcutan geimpft waren. Letztere erkrankten nicht, unabhängig davon, ob die Impfung mit Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit erfolgt war oder nicht.

Späterhin führten wir den Hunden das Virus nicht in die Muskeln der Extremitäten ein, sondern in jene Muskelgruppen, welche kürzere nervöse Verbindungen mit dem Gehirn besitzen, d. h. die näher zum Gehirn gelegen sind, und zwar die Muskeln der Schulter, des Schultergürtels und des Halses. Gleichzeitig begnügten wir uns mit *einmaliger* Einführung von Virus.

Vier Hunden wurden in die Muskeln der Schulter und des Halses je 30 ccm 10%iger Emulsion des Passagegehirns (Leningrader Stamm von Virus fixe) eingespritzt. Sofort nach der Injektion des Virus wurde zweien Hunden cerebrospinale Flüssigkeit entnommen (dem einen 5 ccm, dem anderen 8 ccm). 24 Stunden, späterhin 3 mal 24 Stunden nach der Impfung wurde diesen Hunden wiederholt cerebrospinale Flüssigkeit entnommen (dem einen 7 ccm, dem anderen 5 ccm), die übrigen Hunde wurden ohne Flüssigkeitsentnahme belassen.

Von 4 Hunden erkrankte einer an Tollwut am 7. Tage nach der Impfung. Dies war ein Hund, bei dem die Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit vorgenommen worden war. (Kaninchen, die subdural mit dem Gehirn dieses Hundes infiziert wurden, erkrankten an Passagetollwut.) Der Hund, welcher ohne Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit belassen worden war, erkrankte nicht (Beobachtungsdauer 3 Monate). Das andere Paar Hunde konnte für den Versuch nicht in Betracht kommen, da beide zufällig und plötzlich eingingen, bevor die Resultate des Experiments hätten kontrolliert werden können. Bei diesen Tieren traten bereits am 5. Tage nach der Impfung Symptome epileptischer krampfhafter Erscheinungen ein und sie gingen an demselben Tage aus unaufgeklärten Gründen ein.

Fernerhin wurden 6 Hunde gleichzeitig in die Muskeln des Schultergürtels und des Halses mit 30 ccm 3%iger Hirnemulsion von Virus fixe (Leningrader Stamm) geimpft. Drei Hunden wurde zweimal cerebrospinale Flüssigkeit entnommen: unmittelbar nach der Injektion des Virus und am nächsten Tage. Bei den übrigen Hunden fand keine Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit statt.

Als Ergebnis dieses Versuches erkrankten an Tollwut diejenigen Hunde, denen cerebrospinale Flüssigkeit abgezapft worden war: der eine am 7., der andere — am 9. Tag und der dritte am 19. Tag nach der Impfung. Die Untersuchung ihres Hirns durch Impfung von Kaninchen zeigte das Vorhandensein von Virus fixe. Die Hunde, welche ohne Abzapfung von Cerebrospinalflüssigkeit geimpft wurden, erkrankten nicht an Tollwut. Nur ein Hund hatte am 6. Tage einen epileptischen Krampfanfall und ging am selben Tage zugrunde. Die Kaninchen, welche subdural mit seinem Gehirn geimpft wurden, erkrankten nicht. Deshalb konnte er bei der Wertung dieses Versuchs nicht in Betracht gezogen werden. Verschiedene nervöse Symptome, welche wir sowohl bei diesem, als auch bei den anderen obenerwähnten zwei Hunden beobachteten, lassen voraussetzen, daß hier eine *toxische Wirkung der großen Mengen körperfremden Hirngewebes* stattgefunden hatte. Jedenfalls waren die Hunde *nicht an Tollwut* zugrunde gegangen, da die biologische Untersuchung ihres Gehirns auf Virus ein negatives Resultat ergab.

Somit *gingen alle Hunde*, die mit *Virus fixe* in die Muskulatur des Schultergürtels und des Halses geimpft worden waren, *mit* nachfolgender Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit, *an Tollwut zugrunde*. Von den Hunden, die *ohne* Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit belassen wurden, *erkrankte kein einziges Tier an Tollwut*.

Aus den angeführten Experimenten geht hervor, daß erstens der Leningrader Stamm von *Virus fixe*, sogar wenn er in verhältnismäßig großen Mengen genommen wurde, die Hunde weder bei subcutaner, noch bei intramuskulärer Injektion unter gewöhnlichen Bedingungen ansteckt; zweitens erkranken die Tiere, welche mit *Virus fixe* in die Muskeln geimpft werden, an Tollwut nur nach wiederholter Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit. Dieses letzere Moment zeugt an und für sich noch nicht von einer Erkrankung des Tieres, da die Hunde, welche subcutan infiziert waren, auch bei wiederholter Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit gesund blieben. Somit ist zur Erkrankung das *Zusammentreffen zweier Bedingungen* notwendig: *Einführung des Virus in die Muskeln und Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit*. Noch die alten Versuche von *Helman*¹, *Kraiouchkine*² u. a. zeigten, daß sogar das Straßenvirus von Tollwut selten bei Impfung in nervenarme Gewebe (unter die Stirnhaut) infiziert. Die Muskeln sind viel reicher an Nervenendigungen als das subcutane Zellgewebe. Deshalb ergibt eine Impfung mit Straßenvirus einen größeren Prozentsatz positiver Resultate, als die Injektion unter die Haut. Jedoch ist die Aufnahme von Virus durch die Nervenendigungen nur die erste Etappe in der Pathogenese der Tollwut. Zum Auftreten von Tollwut ist noch das Eindringen von Virus in das Gebiet des zentralen Nervensystems nötig. Die Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit nach der Einführung des Virus in die Muskulatur schafft anscheinend die dazu nötigen Bedingungen.

Das *Virus fixe*, welches im Laufe von 40 Jahren unmittelbar in das Gehirn von Kaninchen eingeimpft wurde, hat unter diesen Bedingungen eine ausschließliche Kraft und Virulenz gewonnen. Zugleich hat es einen Teil der Eigenschaften verloren, die das Straßenvirus besitzt, und vor allem die Stabilität bei Einführung in das Gewebe anderer Organe. Deshalb wird das *Virus fixe* durch die Schutzvorrichtungen des Organismus auf dem Wege von der Peripherie zum Zentrum hin leicht vernichtet, um so mehr, als normalerweise seine Fortbewegung in den Nerven verhältnismäßig langsam vor sich geht. Unsere Versuche mit verschiedenen anderen Stoffen zeigen, daß die Abzapfung cerebrospinaler Flüssigkeit die zentripetale Bewegung der in den Nerv eingedrungenen Substanzen bedeutend beschleunigt. Wie aus den beschriebenen Experimenten zu ersehen ist, beschleunigt die Abzapfung

¹ *Helman*: Ann. Inst. Pasteur 1889.

² *Kraiouchkine*: Zbl. Bakter. Ref. 1896 u. Dtsch. med. Wschr. 1909.

von cerebrospinaler Flüssigkeit die Fortbewegung des Virus im Nervenstamm so stark, daß bei einigen Tieren das Inkubationsstadium bei intramuskulärer Impfung mit Virus fixe bis auf 6 Tage verkürzt wird, d. h. sie erkrankten fast gleichzeitig mit jenen Tieren, die in das Gehirn infiziert wurden. (Die Hunde, welche mit dem Leningrader Stamm von Virus fixe subdural geimpft wurden, erkrankten am Ende des 6. Tages nach der Impfung.) Somit gestattet das verschiedene Schicksal der beiden mit Virus fixe intramuskulär geimpften Gruppen von Tieren — von welchen die einen nach Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit an Tollwut zugrunde gingen, die anderen dagegen ohne Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit nicht erkrankten, — den Schluß, daß *das Virus sich von der Infektionsstelle zusammen mit dem Flüssigkeitsstrom den Nervenstämmen entlang verbreitet*.

Diese Schlußfolgerung kann jedoch von jenen Autoren, die Anhänger der lymphohämatogenen Verbreitungsbahn des Virus zum Gehirn hin sind, bestritten werden. Da das in die Muskeln eingespritzte Virus verhältnismäßig rasch von da aus in das Blut tritt, so kann bei unseren Versuchen die Verbreitung des Virus durch den Strom der Lymphe und des Blutes a priori nicht vollständig ausgeschaltet werden. Wenn wir die Richtigkeit dieses Standpunktes voraussetzen, so fördert die Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit, indem sie eine „hyperaemia ex vacuo“ im Gehirn schafft, in unseren Versuchen das Eindringen des Virus in das zentrale Nervensystem nicht durch die Nerven, sondern aus dem Blut.

Daher hielten wir es für nötig, weiterhin gleichzeitig mit der Infektion eines Hundes in die Muskeln, dem anderen Hund dieselbe Quantität von *Virus in die Vene* einzuführen. Sowohl dem einen, als auch dem anderen Tier wurde nach dem gleichen Zeitraum cerebrospinale Flüssigkeit entnommen. Außerdem erhielt der dritte Hund das Virus intramuskulär *ohne* Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit. Unter den gleichen Bedingungen wurde der Versuch an sieben Hunden angestellt, welche je 30 ccm des Zentrifugats 3⁰/₀iger Emulsion von Virus fixe (Leningrader Stamm) erhielten zwei Hunde in die Muskeln des Schultergürtels und des Halses mit Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit unmittelbar nach der Impfung und am Tage nach derselben, zwei Hunde in dieselben Muskeln ohne Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit und vier Hunde intravenös (in die V. saphena parva) mit Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit. Von diesen Tieren wiesen *zwei Hunde 6 Tage nach der Infektion Anzeichen von Tollwuterkrankung* auf und gingen am 9. Tage zugrunde; diese Hunde waren *intramuskulär* geimpft mit nachfolgender Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit. *Alle übrigen Tiere blieben gesund* (befinden sich 3 Monate unter Beobachtung).

Die Resultate der beschriebenen Experimente zusammenfassend, sehen wir, daß *die Hunde, welche das Virus in die Muskeln des Schulter-*

gürtels und des Halses erhalten hatten, mit nachfolgender Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit, fast alle (sieben) (Ausnahme ein Hund) erkrankten, alle Hunde (sieben), die intramuskulär ohne Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit geimpft waren, blieben gesund. Von den Hunden, die intravenös geimpft waren, erkrankte kein einziger, obgleich ihnen cerebrospinale Flüssigkeit entnommen worden war. Somit wird die Möglichkeit des Eindringens von Tollwutvirus in das Gebiet des zentralen Nervensystems aus dem Blut auch in unseren Versuchen vollständig ausgeschaltet. Hier muß betont werden, daß die unmittelbare Einführung kolossaler Dosen von Virus in den Blutstrom eine viel raschere und höhere Konzentration desselben im Blut schafft als bei intramuskulärer Injektion derselben Menge von Hirnemulsion. Deshalb werden bei Hunden, die intravenös geimpft waren, viel günstigere Bedingungen zum Eindringen des Virus aus dem Blut in das Gehirn geschaffen als bei Hunden, die das Virus in die Muskeln erhalten haben. Ungeachtet dessen bedingt die Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit die Erkrankung nur derjenigen Tiere, denen das Virus in die Muskeln eingeführt wurde. Daraus ist nur das eine zu folgern: *intramuskulär eingeführtes Virus* dringt in das Gehirn *nicht* aus dem Blutstrom ein, sondern *ausschließlich durch die Nerven*, in denen es sich zusammen mit der „Lympe“ des Nervenstammes fortbewegt, indem es von derselben in zentripetaler Richtung mitfortgetragen wird.

Diese Vorstellung vom Mechanismus der Verbreitung von Tollwutvirus im Organismus und von seinen Eindringungsbahnen in das Gehirn stimmt vollständig überein mit derjenigen Vorstellung von der Richtung des normalen Flüssigkeitsstromes im Nervenstamm, welche von *A. D. Speransky* hervorgehoben wird. Letzterer setzt voraus, daß die „Lympe“ der meisten Nervenstämme sich normalerweise langsam, jedoch ununterbrochen in der Richtung zum Zentrum hin fortbewegt. Wir haben oben die Arbeiten erwähnt, welche zur experimentellen Begründung dieser Theorie dienten. Die vorliegende Untersuchung sollte einen neuen Beweis für die Richtigkeit dieser Theorie liefern. Nicht nur Toxine, Farben und anderes, sondern auch lebendige filtrierbare Virus bewegen sich in zentripetaler Richtung fort und werden teilweise vom normalen Lymphstrom der Nervenstämme mitgeführt.

Auf das Vorhandensein eines und desselben Weges (Nerven) für die Verbreitung des Tetanustoxins und Tollwutvirus wurde schon lange hingewiesen (*Remlinger* u. a.). Unsere Experimente berechtigten uns dazu, diese Analogie weiterzuziehen, nämlich zu behaupten, daß der Mechanismus der Fortbewegung auf diesem Wege von Toxin demjenigen von Virus identisch sei. Jedoch gibt es hier auch einen Unterschied: bei Tetanus bewegt sich im Nerv Toxin fort, bei Tollwut — ein lebendiges Virus. Letzteres kann sich nicht so passiv verhalten, wie Toxin. Das Tollwutvirus kann sich im Nerv vermehren und in

demselben mehr oder weniger ausgeprägte pathologisch-histologische Veränderungen hervorrufen. Sowohl des Straßen- als auch das Passagevirus durchwuchern, in das Hirn von Kaninchen eingeführt, die großen Nerven (N. brachialis und N. ischiadicus)¹. Diese rabische Septineuritis ist letzthin ausführlich von *Nicolau* und seinen Mitarbeitern² beschrieben worden. Somit stellt sich heraus, daß das Tollwutvirus sich im Nervenstamm sowohl in zentripetaler als auch in zentrifugaler Richtung verbreitet. Unter normalen Verhältnissen stellt der Flüssigkeitsstrom („Lymphe“) des Nervenstammes kein Hindernis dar für die Vermehrung des in den Nerv aus dem Gehirn durchwachsenden lebendigen Virus. Dieser „Strom“ ist an und für sich viel zu schwach dazu. Durch die Senkung des Subarachnoidaldruckes beschleunigt, läßt er das Virus rasch das für ihn günstige Milieu im Gehirn erreichen. Hier vermehrt sich das Virus und dringt *sekundär*, bereits *aktiv* an die Peripherie durch, indem es das Nervengewebe des peripheren Stammes durchwuchert.

Auf Grund der früheren Versuche konnten wir annehmen, daß die *Einführung von Virus unmittelbar in den Nervenstamm, mit nachfolgender wiederholter Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit* unbedingt eine Erkrankung des Tieres hervorrufen muß.

Auf diese Voraussetzung hin impften wir die Hunde weiter mit Virus fixe unmittelbar in den N. ischiadicus. Der Nerv wurde mittels eines Schnittes an der Übergangsstelle von der Beckengegend zum Oberschenkel freigelegt und mit einer dünnen Nadel wurden in den Nerv etwa 0,5 ccm 10%iger Emulsion von rabischem Hirn (Leningrader Stamm von Virus fixe) eingeführt. Der ersten Gruppe von Hunden wurde sofort darauf cerebrospinale Flüssigkeit entnommen. Die Abzapfung wurde auch am folgenden Tage wiederholt. Den anderen Hunden wurde das Virus einfach in den Nerv eingeführt, ohne nachfolgende Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit. In einer Reihe von Versuchen wurde das Virus in beide Nn. ischiadici in einer Menge von 0,5—1,0 in jeden eingeführt.

Auf diese Art wurde eine große Anzahl Hunde infiziert. *Keiner dieser Hunde erkrankte an Tollwut.*

Das *Ergebnis* dieser Experimente steht auf den ersten Blick im Widerspruch mit den von uns früher erhaltenen Angaben. Wir haben gesehen, daß das Virus fixe, welches intramuskulär eingeführt wurde, mit begleitender Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit, leicht aus dem Muskelgewebe in den Nerv eindringt und gerade auf diesem Wege weiter zum Gehirn hingetragen wird. Bei Einführung von Passagevirus direkt in den Nervenstamm entsteht jedoch keine Erkrankung, obgleich von uns die Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit vorgenommen wurde. In diesem Widerspruch haben wir uns zurechtgefunden dank den früher

¹ Die Verbreitung des Straßenvirus im Zentralnervensystem wurde kürzlich von *Remlinger* und *Bailly* studiert. C. r. Soc. Biol. 1928.

² *Nicolau et Galoway*: C. r. Soc. Biol. 98, Nr 1 (1928). — *Nicolau et Serbanescu*: C. r. Soc. Biol. 98, Nr 22 (1928). — *Nicolau et Mateiesco*: C. r. Acad. Sci. 186, Nr 16 (1928).

im Laboratorium von *A. D. Speransky* ausgeführten Versuchen. So hat *A. Wischnewsky* gezeigt, daß die Abzapfung von Cerebrospinalflüssigkeit und Muskelarbeit die zentripetale Fortbewegung der Farbe beschleunigt, die in geringem Umfang direkt in den Nerv eingeführt wird. Allerdings breitet sich unter diesen Bedingungen die Farbe nicht weit von der Injektionsstelle aus. Späterhin hat *P. Uljanow*¹ Hunden unter Narkose Farbe in die Tiefe der Unterschenkelmuskeln eingespritzt und die Muskeln der einen Extremität sich kontrahieren lassen, indem er sie im Laufe einiger Stunden durch elektrischen Strom reizte. Als Resultat davon drang die Farbe auf der Seite der arbeitenden Muskeln in großen Mengen in den ganzen N. ischiadicus bis zum Rückenmark, färbte seine Wurzeln, Meningen und die cerebrospinale Flüssigkeit.

Eine besondere Beachtung verdienen die Versuche von *A. S. Wischnewsky*² bei trophischen Geschwüren. Indem er in den Nerv verschiedene Reizstoffe und infizierende Substanzen einführte und darauf cerebrospinale Flüssigkeit abzapfte, erhielt er bei Hunden eine rasche Ausbildung „trophischer“ Geschwüre an den Extremitäten. Dabei stellte sich heraus, daß am schnellsten und intensivsten sich der Prozeß in jenen Fällen entwickelte, wo das Reizmittel nicht einfach unter die Scheiden des unbeschädigten Nerven eingeführt wurde, sondern auf die Oberfläche des querdurchschnittenen Nerven aufgetragen oder zwischen die Fasern eines ebensolchen Nerven eingespritzt wurde.

Derselbe Unterschied wurde von *I. Pigalew* und *S. Kusnetzowa*³ bei Einführung von Galle oder schwacher Emulsion von Crotonöl festgestellt, entweder in den unbeschädigten oder in den querdurchschnittenen Nerv (zweiter Ast des N. trigeminus).

Alle diese Experimente zeugen davon, daß zur *Beförderung* dieses oder jenes in den Nervenstamm eingedrungenen Stoffes bis zur Nervenzelle es *günstiger* ist, diesen Stoff entweder mit den Nervenendigungen und mit den ihrer Scheiden beraubten Teilen des Nerven an der Peripherie (in den Muskeln) oder mit durch Querschnitt entblößten Achsencylindern in Berührung zu bringen. Bei der Injektion des Stoffes unter die Scheiden des Nerven, so dünn die Nadel auch ist, können wir nicht nur nicht darauf rechnen, daß die injizierte Substanz die Achsencylinder erreicht, sondern auch, daß sie in die feinen primären Bündel dringt, aus denen sich der Nerv formt. Wenn dies noch bei Lösungen annehmbar erscheint (Diffusion, Osmose), so entstehen für Aufschwemmungen, wie es die Hirnemulsion ist, große Hindernisse.

Was im speziellen das Tollwutvirus betrifft, so ist durch die Arbeiten von *A. M. Tscheschkow* in unserem Laboratorium (nach der Methode der Impfung in eine isolierte „Kammer“ des Gehirns) festgestellt worden,

¹ *Uljanow, P.*: Z. exper. Med. **64**, H. 5/6 (1929).

² *Wischnewsky, A. S.*: Z. exper. Med. **63**, H. 5/6 (1928).

³ *Pigalew, I. und S. Kusnetzowa*: Z. exper. Med. **1929**.

daß dieses Virus nicht einmal durch eine so dünne Membran, wie die Arachnoidea des Gehirns, dringen kann.

Wenn wir Hirnemulsion in den Nervenstamm einführen, erhalten wir ein Anschwellen der Scheiden an der Injektionsstelle. Das höchste, was dabei erzielt werden kann, ist eine Teilung des Nervenstammes in primäre Bündel. Die primären Bündel der Achsencylinder haben selbst ihre eigene Hülle, welche das Virus ebensowenig durchlassen kann, wie es bei der Arachnoidea des Gehirns der Fall ist.

Unter den Nervenscheiden kann das Virus in den subduralen, subarachnoidalen, subpialen Raum übergehen und schließlich auch in das Innere des Hirnstammes zu den Nervenzellen. *Für eine Infektion mit Tollwut ist nur der letztere Umstand von Bedeutung.* Bekanntlich stellen die submeningealen Räume des Gehirns für dasselbe äußere Räume dar. Das Eindringen von da aus in das Gehirn ist erschwert. Davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man Hunden in die Submeningealräume Virus fixe in kleinen Dosen (0,1 ccm Emulsion) einführt. Dabei entsteht oft keine Infektion. Wenn aber 0,4—0,5 derselben Emulsion eingeführt wird, so erfolgt die Infektion zweifellos.

Auf Grund all dieser Beobachtungen kamen wir zu dem Schluß, daß unsere Mißerfolge bei Injektion von Virus in den Nerv von den Verhältnissen abhängen, die das Virus *nicht in das Innere der primären Bündel* eindringen lassen *und um so weniger in die Achsencylinder.*

Daraufhin beschlossen wir einen *Versuch mit Infektion durch den Nerv in folgender Form* anzustellen.

Wir führten bei Hunden eine einmalige Injektion derselben Dosen von Virus (0,5—1,0—10% Emulsion) aus, in dieselben Stellen des Nervenstammes (N. ischiadicus), wie in den früheren Experimenten. Sofort darauf wurde der Nervenstamm in der Mitte des angedrungenen Teiles quer durchgeschnitten und sein Ende noch einmal mit dem Virus benetzt. Danach wurde Cerebrospinalflüssigkeit abgezapft. Somit wurde dieser neue Versuch ganz unter denselben Bedingungen angestellt, wie der vorhergehende, mit Ausnahme einer einzigen: der Nerv wurde nach der Injektion an der Injektionsstelle durchgeschnitten und das Virus trat in unmittelbaren Kontakt mit den Achsencyclindern.

Welches war das Resultat dieses Versuchs? *Alle auf diese Art operierten Hunde erkrankten an typischer Passagetollwut.*

Somit ist eine notwendige Bedingung der Ansteckung mit Virus fixe durch den Nerv die Schaffung eines direkten Kontakts zwischen Virus und Achsencyclindern oder sogar das Eindringen in dieselben. Die Verfasser der Monographie „Lyssa bei Mensch und Tier“ — Kraus, Gerlach, Schweinburg schreiben in dem Kapitel über die Verbreitung des Virus durch die Nerven: „Ob das Virus auf dem Wege der Lymphbahnen der Nerven oder des Achsencyclinders wandert, ist allerdings bis heute ebensowenig einwandfrei entschieden, wie beim Tetanustoxin“. Das von uns gebrachte experimentelle Material hat die Aufgabe, soweit als möglich der Klärung dieser Frage beizutragen.

Das Studium des Mechanismus des Eindringens von Virus fixe von der Peripherie aus in das Gebiet des zentralen Nervensystems hat nicht nur eine theoretische, sondern auch eine *praktische* Bedeutung. Gerade in letzter Zeit wird im Schrifttum lebhaft die Frage besprochen, ob im Hirn von Menschen und Tieren, die antirabischen Impfungen unterworfen wurden, aktives Virus enthalten sei.

Als Anlaß zur Diskussion diene der von *Quast*¹ veröffentlichte Fall, wonach er im Gehirn eines Patienten, der bald nach Abschluß des Kursus antirabischer Behandlung nach der Methode von *Philipps* an tuberkulöser Meningitis zugrunde ging, Passagevirus entdeckte. Mit derselben Vaccine, die in Breslau für Menschen angewandt wurde, immunisierte *Quast* Hunde, welche keinerlei Symptome von Erkrankung aufwiesen. Dagegen erkrankten die mit dicker Emulsion des Hirns dieser Hunde geimpften Kaninchen an Passagetollwut. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß infolge antirabischer Impfungen das Virus fixe in das Hirn der immunisierten Tiere eindringt.

Die Versuche von *Quast* fanden keine Bestätigung. So gelang es *Schweinburg*² nicht, das Virus fixe im Gehirn gesunder Kaninchen zu finden, die nach der Methode von *Högyes* vacciniert waren. *Schnürer* und *David*³ erhielten ebenfalls ein negatives Resultat bei der Untersuchung des Hirns von subcutan mit dem Wiener Virus fixe geimpften Hunden. *Bürnet*⁴ fand kein Virus fixe im Hirn von Kaninchen, die intensiven Einspritzungen von Passagevirus unterworfen worden waren. Schließlich wurde ganz vor kurzem diese Frage von *Remlinger* und *Bailly*⁵ einer genauen Prüfung unterzogen. Nach den Angaben dieser Autoren (Versuche an Kaninchen, Meer-schweinchen, Katzen und Hunden) fehlt das Virus fixe im Hirn von Tieren, die nach der Methode von *Calmette* und *Philipps-Boecker* geimpft waren. Sogar in dem Falle, wenn die Immunisierung 101 Tag dauerte, enthielt das Hirn der Hunde kein Virus. Ein Hund wurde zwecks Erhaltung antirabischen Serums einer Hyperimmunisation unterworfen; im Laufe derselben erhielt es subcutan 25 Kaninchenhirne (5 im Laufe von 24, 20, 15, 12, 10 Stunden mit Äther bearbeitete und 20 frische Hirne). Dieser Hund ging sechs Tage nach der letzten Injektion an Septicämie zugrunde. Sein Hirn erwies sich als nicht virulent. Dasselbe Resultat ergab die Untersuchung des Hirns eines Esels, dem subcutan 9 rabische Kaninchenhirne (4 ätherisierte und 5 frische Hirne) eingeführt worden waren.

Die Resultate unserer Experimente, in jenem Teil, in welchem sie die Frage über die Möglichkeit einer Infizierung durch Virus fixe auf gewöhnliche Weise geimpfter Tieren betreffen, entsprechen vollständig den Angaben von *Remlinger* und *Bailly*. Wir konnten kein einziges Mal das Virus fixe im Gehirn von Hunden entdecken, die unter gewöhnlichen Verhältnissen subcutan, intramuskulär oder in das Blut mit verhältnismäßig großen Dosen von Passagevirus infiziert waren. Keiner dieser Hunde erkrankte an Tollwut.

Weshalb tritt in diesem Fall keine Erkrankung des Tieres ein? Die Infektion durch das Blut gelingt oft auch nicht mit Straßenvirus. Im

¹ *Quast, G.*: Zbl. Bakter. **97** Orig. H. 1 (1926).

² *Schweinburg*: Wien. klin. Wschr. **1924** und *Kraus, Gerlach, Schweinburg*: Lyssa bei Mensch und Tier. 1926.

³ *Schnürer* und *David*: Berl. tierärztl. Wschr. **1927**.

⁴ *Bürnet*: C. r. Soc. Biol. **1928**.

⁵ *Remlinger et Bailly*: Ann. Inst. Pasteur **42**, Nr 7 (1928).

subcutanen Zellgewebe und *besonders in den Muskeln* ist aber eine genügende Menge von Nerven eingelagert, von denen das Virus aufgenommen werden könnte. Was hindert nun das Passagevirus, von der Peripherie aus in das Gehirn zu dringen? Wird es von den Schutzvorrichtungen des Organismus gleich an der Injektionsstelle in den Geweben vernichtet, ohne Zeit zu haben in die peripheren Nervenendigungen einzudringen, oder wird es später in den Nervenstämmen auf dem Wege zum Zentrum hin vernichtet? Unsere Versuche zeigen, daß Hunde, die mit Virus fixe geimpft wurden, mit nachfolgender Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit, an Passagetollwut erkrankten. Die Impfung von Kaninchen mit dem Hirn solcher Hunde weist in diesem das Vorhandensein von Virus fixe auf, welches bei weiteren Passagen erhalten bleibt. Daraus müssen wir den *Schluß* ziehen, daß das Virus fixe von den peripheren Nervenendigungen aufgenommen werden kann und das zentrale Nervensystem erreicht unter der Bedingung von Beschleunigung des normalen Flüssigkeitsstromes der Nervenstämmen, welcher dasselbe in zentripetaler Richtung transportiert.

Diese Beschleunigung des normalen „Lymph“stromes der Nervenstämmen wird im Experiment mittels Herabsetzung des subarachnoidalen Druckes durch Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit geschaffen oder unter der Wirkung angestrenzter Muskeltätigkeit. Sie kann auch bei einigen Individuen stattfinden, die antirabischer Behandlung unterzogen wurden. Eine solche Annahme kann auf Grund unserer Experimente als sehr wahrscheinliche Erklärung dienen für die im Schrifttum bekannten Befunde von Virus fixe im Hirn geimpfter Personen. Diese Annahme muß im Auge behalten werden bei der Erörterung der Frage über das Schicksal des Passagevirus im Organismus bei antirabischen Impfungen. Zweifellos existieren in der Natur Stämme von Straßenvirus mit sehr kurzer Inkubation, welche das Virus fixe vortäuschen können (*Alivisatos, Koritschouer, Nitsch*). Jedoch können nicht alle Fälle von Vorfinden des aktiven Virus im Hirn der Immunisierten auf Kosten des Straßenvirus übertragen werden, da Fälle bekannt sind, wo das Gehirn von Menschen, die von gesunden Hunden gebissen waren (diese von verschiedenen Autoren beschriebene Fälle, sind in den Arbeiten von *Kozewalow* und *Pelzer* gesammelt), oder gar nicht von Tieren gebissen worden waren (*Kozewalow, Pelzer, Schweinburg, Sawatejew*) sich als virulent erwies. Wie aus unseren Experimenten zu ersehen ist, wird das Virus fixe unter bestimmten Bedingungen (intramuskuläre Impfung und Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit) von den peripheren Nervenendigungen aufgenommen und dringt durch die Nervenstämmen in das Gehirn. Unter normalen Verhältnissen genügen die Faktoren, welche die zentripetale Bewegung des Virus bedingen (langsamer Strom der Flüssigkeiten im Nervenstamm), nicht, um das Passagevirus die lange Bahn zum Gehirn hin bewältigen zu lassen, und

es geht zugrunde, bevor es dort eingedrungen ist. Analog den oben angeführten Experimenten an Hunden kann man voraussetzen, daß auch im Organismus des Menschen die Verstärkung dieser normal wirkenden Mechanismen (Beschleunigung des Stromes der „Lymphe“ der Nervenstämme), welche unter dem Einfluß irgendwelcher äußerer oder innerer Momente aufgetreten ist, das Eindringen des Virus fixe in das Gehirn des geimpften Subjekts bedingen kann.

Die Verbreitung des Passagevirus aus den Muskeln in das Gebiet des zentralen Nervensystems unserer Versuchstiere bedingte bei denselben die Entwicklung einer paralytischen Form von Tollwut. Die Frage, in welchem Maße die Anwesenheit des Virus fixe im Hirn geimpfter Menschen mit den Komplikationen bei der *Pasteurschen* Behandlung in Verbindung gebracht werden kann, wurde bereits mehrmals im Schrifttum besprochen. Im Gegensatz zu der herrschenden Meinung über die Unschädlichkeit von Virus fixe für den Menschen gibt es eine ganze Reihe von Autoren, die Anhänger sind der Theorie der Ansteckung mit Virus fixe von Personen, welche mit Passagevirus geimpft wurden (*França, Fermi, Kozewalow, Papamarku*). Diese Frage jedoch ist bekanntlich bis jetzt ungelöst geblieben.

Zusammenfassung.

1. Das Virus fixe (Leningrader Stamm) infiziert Hunde unter gewöhnlichen Verhältnissen weder bei subcutaner, noch bei intramuskulärer und auch nicht bei intravenöser Injektion großer Dosen von rabischem Kaninchenhirn. Die biologische Untersuchung des Hirns dieser Hunde auf Gehalt von aktivem Virus ergibt ein negatives Resultat.

2. Hunde, die mit Passagevirus unter die Haut oder ins Blut geimpft werden mit nachfolgender Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit erkranken nicht an Tollwut und das Gehirn dieser Hunde erweist sich als nicht virulent.

3. Hunde, die das Virus fixe in die Muskeln erhalten haben, besonders in diejenigen Muskelgruppen, welche kurze Nervenverbindungen mit dem Gehirn besitzen, mit gleichzeitiger Abzapfung von cerebrospinaler Flüssigkeit, erkranken an typischer Passagetollwut. Die Impfung von Kaninchen mit dem Hirn eingegangener Tiere zeigt in demselben Virus fixe, welches bei weiteren Passagen erhalten bleibt.

4. Das Tollwutvirus (Virus fixe) erreicht das zentrale Nervensystem von der Infektionsstelle aus nur den Nerven entlang.

5. Im zentripetalen Vordringen des Tollwutvirus (Virus fixe) spielt außer seiner aktiven Vermehrung in den Nerven noch eine Rolle der passive Mechanismus seiner Miteinbeziehung in den Strom der „Lymphe“ der Nervenstämme.

6. Zur Infektion eines Tieres mit Virus fixe ist eine Einführung desselben in den Nervenstamm ungenügend. Dazu ist erforderlich, daß

das Virus mit den Achsencylindern in intimen Kontakt tritt. Die günstigsten Bedingungen dazu bestehen in den peripheren Nervenendigungen.

7. Das Virus fixe verbreitet sich nicht nur längs den Bindegewebspalten des Nervenstammes, sondern hauptsächlich und vielleicht sogar ausschließlich längs den Achsencylindern.

8. Analog den Versuchen an Hunden, welche an der paralytischen Form von Tollwut erkrankten nach Einimpfung von Passagevirus in die Muskeln mit nachfolgender Entnahme von cerebrospinaler Flüssigkeit kann angenommen werden, daß die Beschleunigung des Flüssigkeitsstromes der Nervenstämme unter Einwirkung irgendwelcher äußerer oder innerer Momente Bedingungen schaffen kann für ein Eindringen von Virus fixe in das Gehirn bei antirabischen Impfungen. Dieser Umstand ist in Betracht zu ziehen bei Erörterungen über die Frage des Schicksals von Virus fixe in dem zu immunisierenden Organismus.



Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie

Bearbeitet von zahlreichen Fachgelehrten

Herausgegeben von

F. Henke und **O. Lubarsch**

Breslau

Berlin

Soeben erschien:

Band IX, 1. Teil:

Knochen / Muskeln / Sehnen Sehnenscheiden / Schleimbeutel

Mit 195 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 678 Seiten. 1929.

RM 146.—; gebunden RM 149.80

Inhaltsübersicht:

Rhachitis und Osteomalazie. Von Geh. Hofrat Prof. Dr. M. B. Schmidt-Würzburg. — Die Entwicklungsstörungen der Knochen. Von Prof. Dr. A. Dietrich-Tübingen: Die Knorpelverknöcherungsstörung (Chondrodystrophie). Angeborene Mangelhaftigkeit der Knochenbildung (Osteogenesis imperfecta). Anhang: Andere Knochenwachstumsstörungen. — Infantiler Skorbut (Möller-Barlowsche Krankheit). Von Prof. Dr. E. Fraenkel-Hamburg, unter Hinzufügung einiger Ergänzungen von Prof. Dr. Fr. Wohlwill-Hamburg. — Angeborene Knochensyphilis. Von Prof. L. Pick-Berlin: Einleitung. Die pathologische Anatomie der angeborenen Knochensyphilis. Die Spirochätenverbreitung bei den Knochenerkrankungen der angeborenen Frühsyphilis. — Die quergestreifte Muskulatur. Von Prof. Dr. H. v. Meyenburg-Zürich. — Spezielle Pathologie der Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeutel. Von Dr. A. v. Albertini-Zürich: Anatomische und entwicklungsgeschichtliche Vorbemerkungen: Entzündungen der Sehnen und Sehnenscheiden. Sehnenregeneration. Sehnenverknöcherung. Degenerative Vorgänge an Sehnen und Sehnenscheiden. Geschwülste der Sehnen und Sehnenscheiden. Die sogenannte Dupuytren'sche Palmar-kontraktur. Schleimbeutel: Chronische Entzündungen der Schleimbeutel. Bursitis chronica calcarea-Periarthritis humero-scapularis (Maladie de Dupley). Gewächse der Schleimbeutel. Namen- und Sachverzeichnis.

Vor kurzem erschien:

Band XI, 1. Teil:

Auge

Fachherausgeber: **K. Wessely**

Mit 628 zum Teil farbigen Abbildungen. XIII, 1042 Seiten. 1928.

RM 264.—; gebunden RM 268.—

Inhaltsübersicht:

Bindehaut. Von Prof. Dr. W. Löhlein-Jena: Vorbemerkungen zur normalen Anatomie und Histologie der Konjunktiva. Nichtentzündliche Veränderungen des Blut- und Lymphgehaltes, der Blut- und Lymphgefäße. Entzündliche Veränderungen der Konjunktiva. Parasitäre Erkrankungen der Konjunktiva. Entartungsvorgänge in der Konjunktiva. Regeneration und Wundheilung, Transplantation. Narbenbefunde, Symblepharon. Abnorme Pigmentierungen der Bindehaut. Zysten. Geschwülste der Bindehaut. Die pathologische Anatomie der Caruncula lacrimalis. — Hornhaut. Von Geh. Med.-Rat Prof. E. v. Hippel-Göttingen: Normale Anatomie. Allgemeines über Keratitis. Die eitrige Keratitis. Nichteitrige Entzündungen. Keratitis parenchymatosa und andere auf Syphilis beruhende Hornhauterkrankungen. Keratitis anaphylactica. Wundheilung und Regeneration der Hornhaut. Keratoplastik. Spontanperforation an der Sklero-Kornealgrenze nach Einführung aseptischer Stoffe in die vordere Kammer. Makula. Leukom, Leucoma adhaerens. Staphylom. Zysten. Hornhautfistel. Beschläge der Hornhauthinterwand. Pannus. Degenerative Prozesse. Die sogenannte „Durchblutung“ (Blutfärbung) der Hornhaut, hämatogene und xenogene Siderosis. Verkupferung der Hornhaut. Pathologische Befunde am Epithel. Endothelbefunde. Befunde an den Glashäuten. Pigmentierungen der Hornhaut. Veränderungen der Hornhaut durch chemische und physikalische Einwirkungen. Tuberkulose der Hornhaut. Lepra. Variola und Vakzine. Angeborene Hornhauttrübungen bzw. Entzündungen. Geschwülste. — Uvea. Von Prof. Dr. S. Ginsberg-Berlin. Vorbemerkungen zur normalen Histologie. Die entzündlichen Veränderungen der Uvea. Spezifische Entzündungen. Altersveränderungen und Degenerationsvorgänge. Veränderungen der Uvea bei Erkrankungen anderer Organe. Die myopischen Aderhautherde. Aderhautablösung. Geschwülste der Uvea. — Netzhaut. Von Geheimrat Prof. Dr. F. Schiek-Würzburg: Normale Anatomie. Die allgemeine Pathologie der Netzhaut. Die spezielle Pathologie der Netzhaut. — Sehnerv. Von Prof. Dr. G. Abelsdorff-Berlin: Normale Anatomie. — Glaskörper (Corpus vitreum). Von Geheimrat Prof. Dr. R. Greeff-Berlin: Der normale Glaskörper. Untersuchungsstechnik. Angeborene Veränderungen. Fibrilläre Entartung, Verdichtung, Strangbildung. Resorption. Schrumpfung. Verflüssigung. Veränderung der Zusammensetzung der Glaskörperflüssigkeit. Regeneration. Zerreißung der Glaskörpersubstanz, Wunden und ihre Heilung. Hernie, Prolaps. Glaskörperablösung. Blutungen. Entzündung. Abszeß. Die typischen Exsudatzellen des Glaskörpers. Organisation und Gewebsneubildung. Tumoren. Fremdkörper. Anaphylaxieversuche. Parasiten. — Glaukom. Von Prof. Dr. A. Elschnig-Prag: Das Glaucoma incompensatum. — Literatur. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

Jeder Band ist einzeln käuflich, jedoch verpflichtet die Abnahme eines Teiles eines Bandes zum Kauf des ganzen Bandes.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN